

最 終 試 験 の 結 果 の 要 旨

神奈川歯科大学大学院歯学研究科 口腔機能修復学講座 尾崎悠に

対する最終試験は、 主査 児玉利朗教授、 副査 合田征司教授 、

副査 星憲幸准教授により、 主論文ならびに関連事項につき口頭試問を

もって行われた。

その結果、合格と認めた。

主 査 児 玉 利 朗

副 査 合 田 征 司

副 査 星 憲 幸

論文審査要旨

オメガ3脂肪酸の歯槽骨吸収および破骨細胞分化誘導に対する抑制効果の研究

神奈川歯科大学大学院歯学研究科

口腔機能修復学講座 尾崎 悠

(指導：三辺 正人教授)

主査 児玉 利朗 教授

副査 合田 征司 教授

副査 星 憲幸 准教授

論文審査要旨

魚油に含まれるオメガ3 (ω 3) 脂肪酸およびその代謝産物であるレゾルビン E1 (RvE1) は生体内で炎症の収束機構に関与することが知られている。近年、EPA、DHA をはじめとした ω 3 脂肪酸の摂取が癌、糖尿病、動脈硬化などの慢性炎症を主徴とする疾患に対し、有効であることが明らかにされている。歯周炎は *Porphyromonas gingivalis* (*P. g*) をはじめとした歯周病原細菌の菌体成分に対する自己免疫反応によって生ずる慢性炎症性疾患であり、病変部位に歯槽骨吸収を生じる。本研究は、*P. g* 感染マウス実験的歯周炎モデルを用いて ω 3 脂肪酸摂取による歯槽骨吸収抑制効果について検討するとともに、培養破骨細胞の分化・成熟に対する影響について検討することにより、臨床応用への可能性を示した論文である。

実験方法としては、C57BL/6 マウス (♂、4 週齢) を用い、実験開始時から ω 3 配合食、 ω 6 配合食あるいは通常食を給餌して飼育し、それぞれ *P. g* 感染群および非感染群の 6 群を設定し実験を行っている。*P. g* 感染は、1 週間に 3 回、1 回につき約 1×10^{10} CFU (colony forming unit) /ml の *P. g* 生菌を含む 2.5% カルボキシメチルセルロース溶液 0.1 ml をマウス口腔内に接種して行い、歯槽骨吸収量は最終感染 38 日後に上顎臼歯部を用いて測定している。また、上顎臼歯部の歯周組織を含めた病理組織標本を作製し、酒石酸抵抗性酸フォスファターゼ (TRAP) 染色を実施。各群の TRAP 染色像から歯周組織における TRAP 陽性細胞、骨吸収窩の分布に関して比較を行い、摂取脂肪酸が病理組織像に与える影響について検討している。実験開始 33 日後に各群から抽出したマウスの大腿骨から骨髄細胞を採取し、M-CSF および RANKL 刺激による破骨細胞への分化誘導を行い、摂取脂肪酸の違いによる分化誘導の差異について検討している。さらに、通常食を給餌した C57BL/6 マウス骨髄細胞に RvE1 を 0 ng/ml、0.01 ng/ml、0.1 ng/ml、1 ng/ml 濃度で添加して、破骨細胞分化における作用について検討している。本研究の方法論として、歯槽骨吸収量だけでなく破骨細胞の動態を同時に着目している点は評価されるものである。結果として各群の *P. g* 感染マウスについて、 ω 3 配合食摂取群では普通食摂取群および ω 6 摂取群と比較して有意に歯槽骨吸収量の抑制が認められるだけでなく、TRAP 陽性細胞ならびに骨吸収窩が病理組織像の比較においてわずかに観察された。本研究は、歯周病臨床における慢性歯周病の予防効果だけでなく、侵襲性歯周病や活動期歯周病への応用の可能性を示唆している。また、 ω 3 配合食摂取群のマウスから採取した骨髄細胞では、破骨細胞への分化に有意な抑制が認められた。RvE1 による破骨細胞分化への影響について検討した結果、RvE1 は濃度依存的な破骨細胞数の減少傾向が見られた。以上の結果から、本研究論文は ω 3 脂肪酸の摂取は破骨細胞の分化を抑制するとともに歯周炎による骨吸収ならびに組織破壊を制御する可能性を示し、今後の免疫応答改善としての宿主修飾療法の魁として期待がもたれるものである。本審査委員会は、すべての教育課程を修了し、教育理念に相応しい成果が認められ、高度専門職として豊かな学識を有すると判定されたことから、本審査委員会は申請者が博士 (歯学) の学位に十分値するものと認めた。